

PCT/EP 03/00115

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 57 078.7

Anmeldetag: 06. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen/DE

Bezeichnung: 2-Heteroarylcarbonsäureamide

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hiebinger

Best Available Copy

2-Heteroarylcarbonsäureamide

Die Erfindung betrifft neue 2-Heteroarylcarbonsäureamide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

10 Nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) bilden eine große Familie von Ionenkanälen, die durch den körpereigenen Botenstoff Acetylcholin aktiviert werden (Galzi et al., *Neuropharmacol.* 1995, 34, 563-582). Ein funktioneller nAChR besteht aus fünf Untereinheiten, die unterschiedlich (bestimmte Kombinationen von α 1-9- und β 1-4, γ , δ , ϵ -Untereinheiten) oder identisch (α 7-9) sein können. Dies führt zur Bildung einer Vielfalt von Subtypen, die eine unterschiedliche Verteilung in der

15 Muskulatur, dem Nervensystem und anderen Organen zeigen (McGehee et al., *Annu. Rev. Physiol.* 1995, 57, 521-546). Aktivierung von nAChR führt zum Einstrom von Kationen in die Zelle und zur Stimulation von Nerven- oder Muskelzellen. Selektive Aktivierung einzelner nAChR-Subtypen beschränkt diese Stimulation auf die Zell-

20 typen, die den entsprechenden Subtyp besitzen und kann so unerwünschte Nebeneffekte, wie z.B. die Stimulierung von nAChR in der Muskulatur, vermeiden. Klinische Experimente mit Nikotin und Experimente in verschiedenen Tiermodellen weisen auf eine Rolle von zentralen nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren bei Lern-

25 und Gedächtnisvorgängen hin (z.B. Rezvani et al., *Biol. Psychiatry* 2001, 49, 258-267). Nikotinische Acetylcholinrezeptoren des α 7-Subtyps (α 7-nAChR) haben eine besonders hohe Konzentration in für Lernen und Gedächtnis wichtigen Hirnregionen, wie dem Hippocampus und dem cerebralen Cortex (Séguéla et al., *J. Neurosci.* 1993, 13, 596-604). Der α 7-nAChR besitzt eine besonders hohe Durch-

30 lässigkeit für Calcium-Ionen, erhöht glutamaterge Neurotransmission, beeinflusst das Wachstum von Neuriten und moduliert auf diese Weise die neuronale Plastizität (Broide et al., *Mol. Neurobiol.* 1999, 20, 1-16).

Bestimmte *N*-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-heteroarylcarbonsäureamide zur Behandlung von u.a. Psychosen sind in der DE-A 37 24 059 beschrieben.

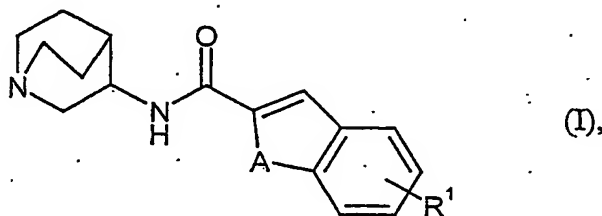
5 *N*-(Aza-bicycloalkyl)-heteroarylcarbonsäureamide, insbesondere *N*-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-4-yl)-benzothiophen-3-carbonsäureamide, werden in der WO 93/15073 bzw. in der EP-A 485 962 als Zwischenstufen für die Synthese von pharmazeutisch wirksamen Verbindungen offenbart.

10 Aus der US 4,605,652 und der EP-A 372 335 sind beispielsweise *N*-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid und seine gedächtnisverbessernde Wirkung bekannt.

15 In JP-A 14 030 084 werden 1-Azabicycloalkane zur Behandlung von u. a. Demenz, Attention Deficit Hyperactivity Disorder und Lern- und Gedächtnisstörungen beschrieben.

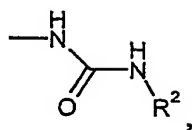
Aus WO 02/44176, WO 02/085901, WO 01/60821, EP-A 1 231 212 und EP-A 1 219 622 sind weitere α -7 nicotinische Acetylcholinrezeptor Agonisten zur Behandlung von Krankheiten des Zentralen Nervensystems bekannt.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



in welcher

25 R^1 C₁-C₆-Alkoxy, Aminomethylen, Hydroxycarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-carbonylamino, eine Gruppe der Formel



wobei

5

R² C₁-C₆-Alkyl,

oder

10

5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist,

bedeuten, sowie deren Solvate, Salze oder Solvate der Salze.

15

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

20

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

25

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft daher sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Diese Enantiomer- und Diastereomer-Mischungen lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

C₁-C₆- und C₁-C₄-Alkoxy stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *tert.*-Butoxy, *n*-Pentoxy und *n*-Hexoxy.

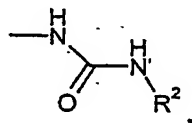
C₁-C₆- und C₁-C₄-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *tert.*-Butyl, *n*-Pentyl und *n*-Hexyl.

C₃-C₈-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

- 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl steht für einen monocyclischen, nicht-aromatischen Rest mit 5 bis 6 Ringatomen und vorzugsweise bis zu 2 Hetero-Ringgliedern aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen 5- bis 6-gliedrige monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Hetero-Ringatomen aus der Reihe O, N und S wie Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl und Perhydroazepinyl.

Bevorzugt betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ C₁-C₄-Alkoxy, Aminomethylen, Hydroxycarbonyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-carbonylamino, eine Gruppe der Formel



wobei

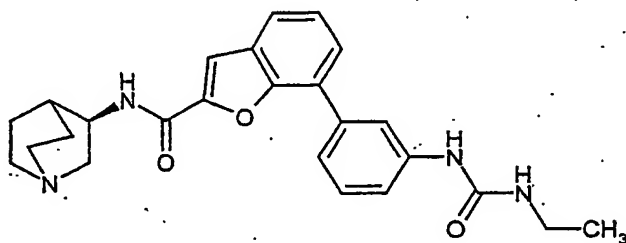
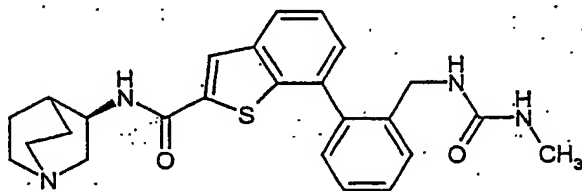
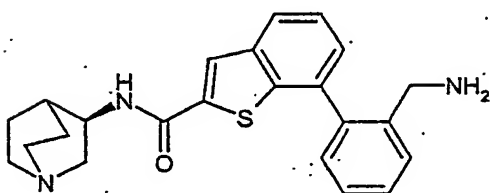
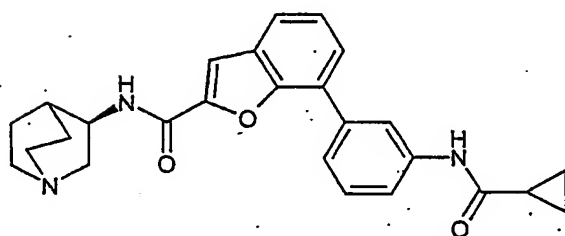
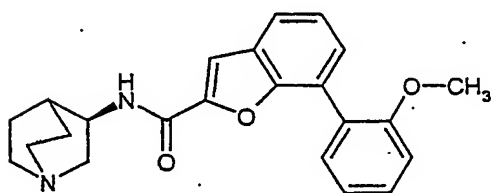
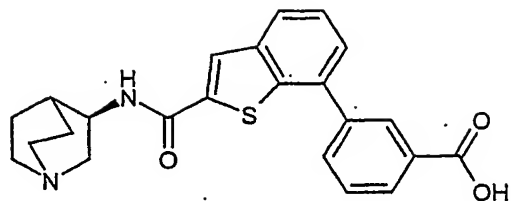
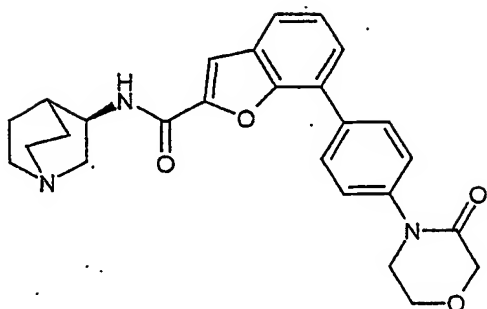
R² C₁-C₄-Alkyl,

oder

5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist,

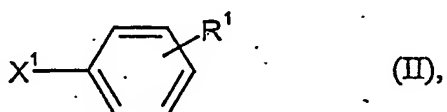
bedeuten, sowie deren Solvate, Salze oder Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt betrifft die Erfindung Verbindungen der folgenden Formeln



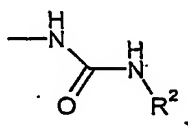
sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

- 5 Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wonach man Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 C_1 - C_6 -Alkoxy, Aminomethylen, Hydroxycarbonyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl-
 5 carbonylamino, eine Gruppe der Formel



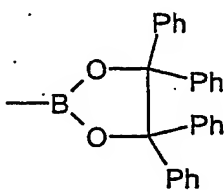
wobei

R^2 C_1 - C_6 -Alkyl,

oder

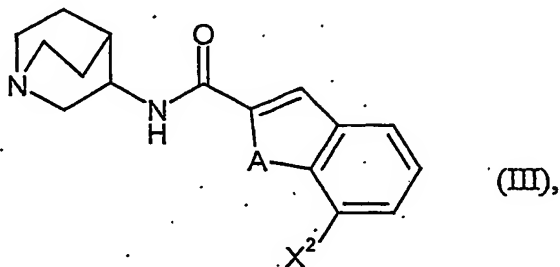
15 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist,

X^1 für $-\text{B}(\text{OH})_2$ oder



steht,

mit einer Verbindung der Formel



in welcher

A für Sauerstoff oder Schwefel steht,

X² für Triflat oder Halogen, bevorzugt Chlor, Brom oder Iod, steht,

5

und die resultierenden Verbindungen (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

10

Die Umsetzung der Verbindungen (II) und (III) findet im allgemeinen in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators, in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart von Kupfer(I)iodid statt.

15

Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren in einem Temperaturbereich von 70°C bis 110°C bei Normaldruck durchgeführt.

20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, Nitroaromaten wie Nitrobenzol, gegebenenfalls *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder cyclische Lactame wie *N*-Methylpyrrolidon. Bevorzugt sind Lösungsmittel aus der Reihe Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid und 1,2-Dimethoxyethan.

25

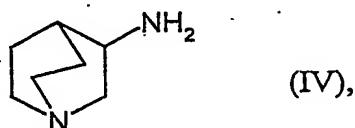
Als Übergangsmetallkatalysatoren werden bevorzugt Palladium(0)- oder Palladium(II)-verbindungen, insbesondere Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium(II)-chlorid, Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium oder Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0), verwendet.

Als Basen werden Alkalihydroxide oder -salze wie Kaliumacetat, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat oder Natriumcarbonat, gegebenenfalls in Form ihrer wässrigen Lösungen, bevorzugt.

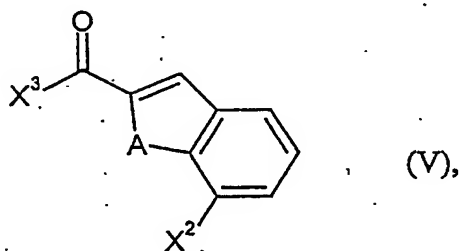
- 5 Die übergangsmetallkatalysierten Reaktionen können analog literatur- bekannten Verfahren durchgeführt werden, z. B. Umsetzung mit Alkinen: vgl. N. Krause et al., *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8551; mit Ketonen, Aromaten und Alkenen: vgl. z.B. A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 178ff; Miyaura et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 314; J. K. Stille, *Angew. Chem.* 1986, 98, 504 und mit substituierten Aminen: vgl. S. L. Buchwald et al., *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125ff. (siehe auch J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, New York, 1995).

- 15 Die Verbindungen (II) sind bekannt oder lassen sich analog bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

- Die Verbindungen (III) können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel



- 20 mit einer Verbindung der Formel



in welcher

- 25 X^2 und A die oben genannten Bedeutungen besitzen und

X^3 für Hydroxy oder Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,
hergestellt werden.

5

Die Umsetzung der Verbindungen (IV) und (V) erfolgt, falls X^3 für Halogen steht, im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck.

10

15

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Nitroaromaten wie Nitromethan, Carbonsäureester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton oder 2-Butanon, gegebenenfalls *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Carbonsäurenitrile wie Acetonitril oder Heteroaromaten wie Pyridin. Bevorzugt sind Dioxan, Dimethylformamid oder Methylenchlorid.

20

25

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonat und -hydrogencarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, Alkylamine wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin, und andere Basen wie DBU.

30

Die Umsetzung erfolgt, falls X^3 für Hydroxy steht, im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von Kondensationsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 50°C bei Normaldruck.

Der Begriff "inerte Lösungsmittel" umfasst beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether; Methyltert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Nitroaromaten wie Nitromethan, Carbonsäureester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton, gegebenenfalls *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Carbonsäurenitrile wie Acetonitril und Heteroaromaten wie Pyridin. Bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, 1,2-Dichlorethan oder Methylenchlorid.

Kondensationsmittel im Sinne der Erfindung sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid); Carbo-nylverbindungen wie Carbonyldiimidazol; 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat; Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin; weiterhin Propanphosphonsäureanhydrid, Isobutylchloroformat, Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU); O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uronium-hexafluorophosphat (HATU), Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluoro-phosphat (BOP), und deren Mischungen.

Gegebenenfalls kann es vorteilhaft sein, das Kondensationsmittel in Gegenwart eines Hilfsnukleophils wie beispielsweise 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) zu verwenden.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat und -hydrogencarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, organische Basen wie Alkyl-

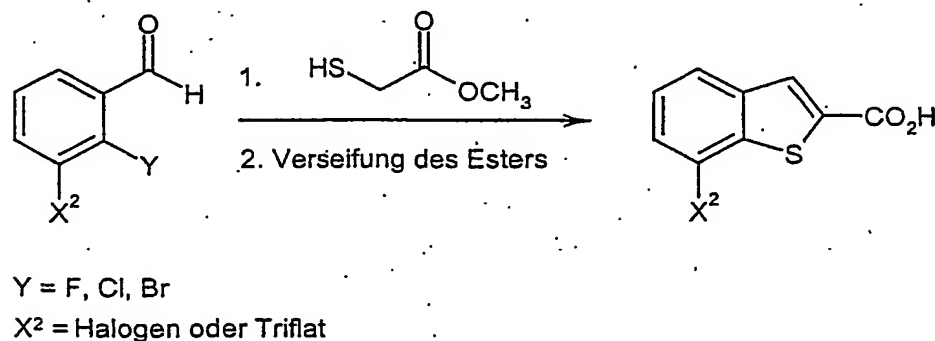
amine z.B. Triethylamin, oder *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Besonders bevorzugt ist die Kombination von *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und Triethylamin in Dimethylformamid oder von O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid.

Die Verbindungen (IV) und (V) sind bekannt oder lassen sich analog bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (vgl. z.B. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Katritzki et al., Hrsg.; Elsevier, 1996).

So können beispielsweise substituierte Benzothiophen-2-carbonsäuren aus entsprechend substituierten 2-Halogenbenzaldehyden durch Reaktion mit Mercaptoessigsäuremethylester (siehe z.B. A. J. Bridges et al., *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7499) und anschließender Verseifung des Esters erhalten werden:

Syntheschema 1:



Substituierte Benzofuran-2-carbonsäuren sind z. B. gemäß D. Bogdal et al., *Tetrahedron* 2000, 56, 8769 zugänglich.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

5 Sie wirken als Agonisten am $\alpha 7$ -nAChR und zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von kognitiven Störungen, insbesondere der Alzheimerschen Krankheit eingesetzt werden. Wegen ihrer selektiven Wirkung als $\alpha 7$ -nAChR-Agonisten eignen sie sich besonders zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentra-

15 trationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung, insbesondere nach kognitiven Störungen, wie sie beispielsweise bei „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Alzheimersche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontal-

20 lappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose auftreten.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen (für eine Klassifizierung siehe "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2.

30 Aufl., Meskey und Begduk, Hrsg.; IASP-Press, Seattle, 1994) eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuro-

pathischen Schmerzen, wie zum Beispiel bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als Folge von cerebraler Ischämie) und trigeminaler Neuralgie; und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (low back pain) oder rheumatischen Schmerzen. Daneben eignen sich diese Wirkstoffe auch zur Therapie von primär akuten Schmerzen jeglicher Genese und von daraus resultierenden sekundären Schmerzzuständen, sowie zur Therapie chronifizierter, ehemals akuter Schmerzzustände. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von Schizophrenie eingesetzt werden.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

1. Bestimmung der Affinität von Testsubstanzen für $\alpha 7$ -nAChR durch Inhibition von [3 H]Methyllycaconitine-Bindung an Rattenhirnmembranen

Der [3 H]-Methyllycaconitine-Bindungstest ist eine Modifikation der von Davies et al. in *Neuropharmacol.* 1999, 38, 679-690 beschriebenen Methode.

Rattenhirngewebe (Hippocampus oder Gesamthirn) wird in Homogenisierungspuffer (10 % w/v, 0.32 M Sucrose, 1 mM EDTA, 0.1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid (PMSF), 0.01 % (w/v) NaN_3 , pH 7.4, 4°C) bei 600 rpm in einem Glashomogenisator homogenisiert. Das Homogenisat wird zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min) und der Überstand wird abgenommen. Das Pellet wird erneut suspendiert (20 % w/v) und die Suspension wird zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min). Die beiden Überstände werden vereinigt und zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min). Das so erhaltene Pellet wird als P2-Fraktion bezeichnet.

Das P2-Pellet wird zweimal in Bindungspuffer (50 mM Tris-HCl, 1 mM MgCl₂, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, pH 7.4) suspendiert und die Suspension wird zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min).

5 Der Rückstand wird in Bindungspuffer resuspendiert und in einem Volumen von 250 µl (Membranproteinmenge 0.1 - 0.5 mg) in Gegenwart von 1-5 nM [³H]-Methyllycaconitin 0.1 % (w/v) BSA (bovines Serumalbumin) und verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz für 2.5 h bei 21°C inkubiert. Anschließend wird in Gegenwart von 1 µM α-Bungarotoxin oder 100 µM Nicotin oder 10 µM MLA (Methyllycaconitin) inkubiert.

15 Die Inkubation wird durch Zugabe von 4 ml PBS (20 mM Na₂HPO₄, 5 mM KH₂PO₄, 150 mM NaCl, pH 7.4, 4°C) und Filtration durch Typ A/E glass fibre filters (Gelman Sciences), die vorher 3 h in 0.3 % (v/v) Polyethylenimin (PEI) eingelegt waren, beendet. Die Filter werden zweimal mit 4 ml PBS (4°C) gewaschen und die gebundene Radioaktivität wird durch Szintillationsmessung bestimmt. Alle Tests werden als Dreifachbestimmungen durchgeführt. Aus dem IC₅₀-Wert der Verbindungen (Konzentration der Testsubstanz, bei der 50 % des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden), der Dissoziationskonstante K_D und der Konzentration L von [³H]Methyllycaconitin wurde die Dissoziationskonstante K_i der Testsubstanz nach der Gleichung $K_i = IC_{50} / (1 + L/K_D)$ bestimmt.

25 Anstelle von [³H]-Methyllycaconitin können auch andere α7-nAChR-selektive Radioliganden wie z.B. [¹²⁵I]-α-Bungarotoxin oder unselektive nAChR-Radioliganden gemeinsam mit Inhibitoren anderer nAChR eingesetzt werden.

Die in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel Nr.	K _i -Wert [nM]
1	14
2	17
3	17
4	<0,1
5	<1
6	3,3
7	62
8	26

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kognitiven Störungen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

2. Objekt-Wiedererkennungstest

Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden.

Der Test ist bei Blokland et al., *NeuroReport* 1998, 9, 4205-4208; A. Ennaceur et al., *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; A. Ennaceur et al., *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; und Prickaerts et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136 beschrieben.

In einem ersten Durchgang wird eine Ratte in einer ansonsten leeren größeren Beobachtungsarena mit zwei identischen Objekten konfrontiert. Die Ratte wird beide Objekte ausgiebig untersuchen, d.h. beschnüffeln und berühren. In einem zweiten Durchgang, nach einer Wartezeit von 24 Stunden, wird die Ratte erneut in die Beobachtungsarena gesetzt. Nun ist eines der bekannten Objekte durch ein neues, unbe-

kanntes Objekt ersetzt. Wenn eine Ratte das bekannte Objekt wiedererkennt, wird sie vor allem das unbekannte Objekt untersuchen. Nach 24 Stunden hat eine Ratte jedoch normalerweise vergessen, welches Objekt sie bereits im ersten Durchgang untersucht hat, und wird daher beide Objekte gleichstark inspizieren. Die Gabe einer Substanz mit lern- und gedächtnisverbessernder Wirkung kann dazu führen, dass eine Ratte das bereits 24 Stunden vorher im ersten Durchgang gesehene Objekt wiedererkennt. Sie wird dann das neue unbekannte Objekt ausführlicher untersuchen als das bereits bekannte. Diese Gedächtnisleistung wird in einem Diskriminationsindex ausgedrückt. Ein Diskriminationsindex von Null bedeutet, dass die Ratte beide Objekte, das alte und das neue, gleichlang untersucht; d.h. sie hat das alte Objekt nicht wiedererkannt und reagiert auf beide Objekte als wären sie neu. Ein Diskriminationsindex größer Null bedeutet, dass die Ratte das neue Objekt länger inspiziert als das alte; d.h. die Ratte hat das alte Objekt wiedererkannt.

3. Sozialer Wiedererkennungstest:

Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnisverbessernden Wirkung von Testsubstanzen.

Adulte Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 Minuten vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier Minuten vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 Minuten lang die Zeit gemessen, die das adulte Tier das juvenile Tier investigiert (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten Verhaltensweisen, d.h. ano-genitale Inspektion, Verfolgen sowie Fellpflege, bei denen das Alttier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem Jungtier hat. Danach wird das juvenile Tier herausgenommen und das adulte in seinem Testkäfig belassen (bei 24 Stunden Retention wird das Tier in seinen Heimkäfig zurückgesetzt). Vor oder nach dem ersten Test wird das adulte Testtier mit Testsubstanz behandelt. Je nach Zeitpunkt der Behandlung kann das Erlernen oder das Speichern der Information über das Jungtier durch die Substanz beeinflusst werden. Nach einem

festgelegten Zeitraum (Retention) wird der Test wiederholt (Trial 2). Je größer die Differenz zwischen den in Trials 1 und 2 ermittelten Investigationszeiten, desto besser hat sich das adulte Tier an das Jungtier erinnert.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel für Menschen und Tiere.

10 Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäße Verbindungen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

Neben den erfindungsgemäßen Verbindungen können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

20 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden.

25 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Formulierung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind,
30 um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, hergestellt, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation kann in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös, erfolgen. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays, oder topisch über die Haut erfolgen.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10 % w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

Abkürzungen:

DAD	Dioden-Array-Detektor
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1 <i>H</i> -benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck- / Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie mit gekoppelter Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PBS	phosphate buffered saline (Phosphat-gepufferte Kochsalz-Lösung)
PdCl ₂ (dppf)	Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium(II)chlorid
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Dichlor-bis-(triphenylphosphin)-palladium
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluoroborat
THF	Tetrahydrofuran
TRIS	Tris-(hydroxymethyl)aminomethan

HPLC- und LC-MS-Methoden:

Methode 1 (HPLC):

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: @Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm,
3.5 µm; Eluent: A = 5 mL HClO₄ / L H₂O, Eluent B = Acetonitril; Gradient: 0 min
2% B, 0.5 min 2% B, 4.5 min 90% B, 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 mL/min;
Temperatur: 30°C; Detektion: UV 210 nm.

Methode 2 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule:
Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05%
Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0 min 5% B →
4.5 min 90% B → 5.5 min 90% B; Ofen: 50°C; Fluss: 1.0 mL/min; UV-Detektion:
210 nm.

Methode 3 (LC-MS):

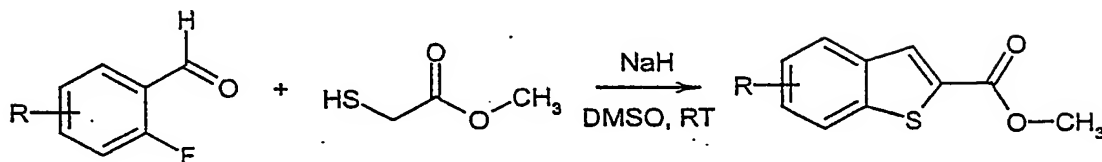
Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x
2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril +
0.05% Ameisensäure; Gradient: 0 min 90% A → 4.0 min 10% A → 6.0 min 10% A;
Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 mL/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 4 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule:
Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05%
Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5% B →
2.0 min 40% B → 4.5 min 90% B → 5.5 min 90% B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min
0.75 mL/min → 4.5 min 0.75 mL/min → 5.5 min 1.25 mL/min; UV-Detektion: 210
nm.

Ausgangsverbindungen:Allgemeine Arbeitsvorschrift ASynthese von 1-Benzothiophen-2-carbonsäuremethylestern:

5



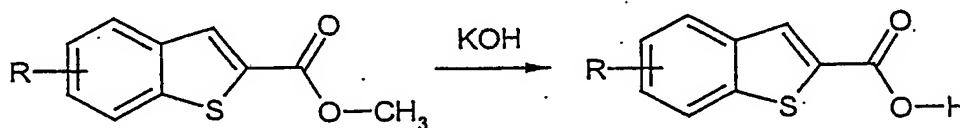
10

15

Unter einer Argonatmosphäre werden 1.5 Äquivalente Natriumhydrid (60%-ig in Paraffinöl) in absolutem DMSO (0.60-1.26 M Suspension) vorgelegt. Bei Raumtemperatur werden langsam 1.1 Äquivalente Mercaptoessigsäuremethylester zur Reaktionsmischung hinzuge tropft, und man lässt bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung (ca. 15 min) bei Raumtemperatur rühren. 1.0 Äquivalente des entsprechenden Benzaldehyds werden in absolutem DMSO gelöst (1.60-3.36 M Lösung) und bei Raumtemperatur zur Reaktionsmischung gegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur Beendigung der Reaktion (ca. 5-10 min) gerührt und anschließend in Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, über Nacht im Vakuum bei 40°C getrocknet und roh weiter umgesetzt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift B

20

Synthese von 1-Benzothiophen-2-carbonsäuren:

25

Der entsprechende 1-Benzothiophen-2-carbonsäuremethylester wird mit einer Mischung aus gleichen Teilen THF und 2 N wässriger Kaliumhydroxid-Lösung (0.28-0.47 M Lösung) versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung bei Raum-

temperatur über Nacht rühren. Im Vakuum wird das THF entfernt und die wässrige Reaktionsmischung mit konzentrierter Salzsäure sauer gestellt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

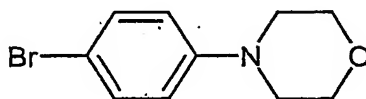
5 Allgemeine Arbeitsvorschrift C

Amidknüpfung zwischen 3-Chinuklidinamin und 2-Benzothiophen- bzw. 2-Benzofurancarbonsäuren:

10 1.0 eq. des entsprechenden enantiomeren 3-Chinuklidinamin-Hydrochlorids werden zusammen mit 1 eq. der Carbonsäure und 1.2 eq. HATU bei 0°C in DMF vorgelegt. Nach Zugabe von 1.2 eq. *N,N*-Diisopropylethylamin wird das Gemisch bei RT gerührt. Nach 30 min. werden weitere 2.4 eq. *N,N*-Diisopropylethylamin zugegeben und über Nacht bei RT nachgerührt.

15 Beispiel 1A

4-(4-Bromphenyl)morpholin



20 Zu einer Lösung von 20 g (122.5 mmol) N-Phenylmorpholin in 170 mL Essigsäure wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 6.94 mL (134.8 mmol) Brom in 25 mL Essigsäure über einen Zeitraum von 40 min. langsam zugetropft. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 750 mL Wasser eingerührt und mit 45%-iger Natronlauge auf pH 11 eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

25 Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 18.6 g (62.9% d.Th.) der Titelverbindung.

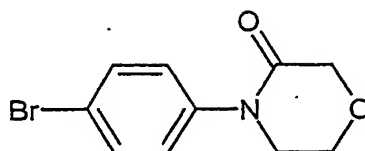
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.37 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.08 (m, 4H).

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.9$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 242$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 2A

5 4-(4-Bromphenyl)-3-morpholinon

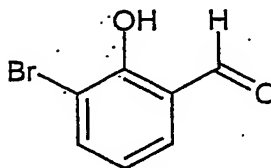


10 Zu einer Lösung von 500 mg (2.07 mmol) 4-(4-Bromphenyl)morpholin (Beispiel 1A) in 10 mL Dichlormethan werden 1.41 g (6.20 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid und 0.98 g (6.20 mmol) Kaliumpermanganat gegeben. Nach 5 h unter Rückfluss wird der Kolbeninhalt im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Das eingeeengte Produkt wird im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 217 mg (35.7% d.Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.9$ min, $m/z = 255$ (M^+).

Beispiel 3A

3-Brom-2-hydroxybenzaldehyd



20

20.0 g (115.6 mmol) 2-Bromphenol werden in 500 mL trockenem Acetonitril vorgelegt. Es werden 16.84 g (176.87 mmol) trockenes Magnesiumchlorid, 23.4 g Paraformaldehyd-Granulat und 41.9 mL (300.6 mmol) Triethylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h unter Rückfluss erhitzt, dann auf 0°C gekühlt und mit 25 300 mL 2 N Salzsäure versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 200 mL

Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Es werden 24 g (64% d.Th., Gehalt 62% nach HPLC) der Titelverbindung isoliert, die ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

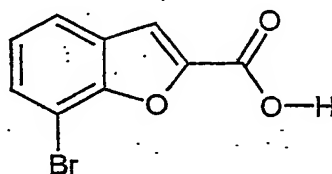
5 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.25$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 202$ (M+H)⁺.

Beispiel 4A

7-Brom-1-benzofuran-2-carbonsäure

10



15

20

25

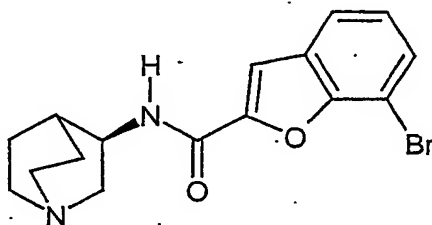
13.5 g (40.3 mmol) 3-Brom-2-hydroxybenzaldehyd (Beispiel 3A, Gehalt 62%) werden zusammen mit 9.18 g (84.62 mmol) Chloressigsäuremethylester, 1.49 g (4.03 mmol) Tetra-*N*-butylammoniumiodid und 22.28 g (161.18 mmol) Kaliumcarbonat für 6 h auf 130°C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT werden 100 mL Wasser und 100 mL THF sowie 13.57 g (241.77 mmol) Kaliumhydroxid zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand in 400 mL Wasser aufgenommen und viermal mit insgesamt 400 mL Diethylether gewaschen. Unter Eiskühlung wird mit konzentrierter Salzsäure auf pH 0 gestellt und fünfmal mit insgesamt 700 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit 100 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird im Hochvakuum von Lösungsmittelresten vollständig befreit und mit 80 mL Diethylether verrührt. Das Produkt wird abfiltriert und mit wenig eiskaltem Diethylether nachgewaschen. Es werden 4.8 g (47% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 13.5$ (br. s, 1H), 7.86-7.72 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.31 (t, 1H).

MS (DCI / NH₃): $m/z = 258$ (M+NH₄)⁺.

Beispiel 5A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid



5.20 g (21.57 mmol) 7-Brombenzofuran-2-carbonsäure (Beispiel 4A), 4.3 g (21.57 mmol) (*R*)-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 9.84 g (25.89 mmol) HATU, 13.53 mL (74.68 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 21 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt in 100 mL Essigsäureethylester aufgenommen und 15-mal mit insgesamt 1.5 L 1 N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Solvens befreit. Es werden 5.2 g (69% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.48$ (d, 1H), 7.85-7.65 (m, 3H), 7.25 (t, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.35 (m, 1H).

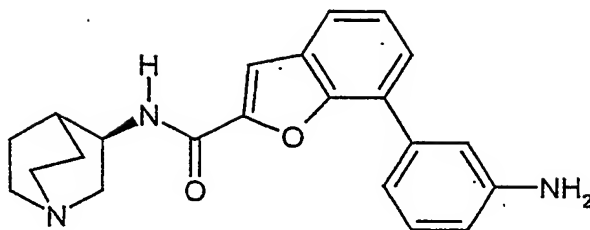
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.79$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 349$ (M+H)⁺

$[\alpha]_D^{20} = 26.9^\circ$ ($c = 0.50$, Methanol).

Beispiel 6A

7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid



5 Zu einer Mischung aus 660 mg (1.89 mmol) *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 5A) und 138 mg (0.19 mmol) PdCl₂(dppf) in 8 mL DMF werden 419 mg (1.13 mmol) Bis[3-(dihydroxyboranyl)-benzylaminium]sulfat und 7.56 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 95°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Die weitere Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Lösungsmittel wird aus den
10 Produktfraktionen unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 485 mg (71% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

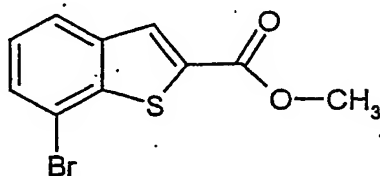
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.48 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 4.20 (br. s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.45 (m, 1H).
15

HPLC (Methode 1): R_t = 3.50 min.

MS (ESIpos): m/z = 362 (M+H)⁺.

Beispiel 7A

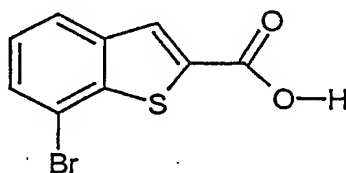
20 7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



Ausgehend von 27.8 g (137.1 mmol) 3-Brom-2-fluorbenzaldehyd werden mit 8.2 g (205.7 mmol) Natriumhydrid (60%-ig in Paraffinöl) und 16.0 g (150.9 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 20.57 g eines Gemisches aus der Titelverbindung und der korrespondierenden Säure (ca. 1:1) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A erhalten.

Beispiel 8A

7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure



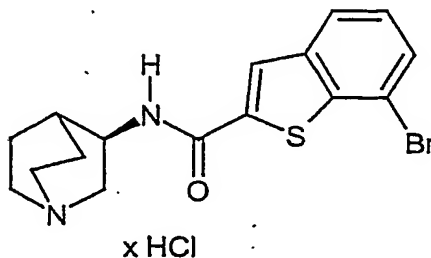
Ausgehend von 10.0 g (36.9 mmol) 7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester (Beispiel 7A) werden 8.99 g (91% d.Th.) der Titelverbindung nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.76 (br. s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.4 min.

Beispiel 9A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



903.8 mg (3.52 mmol) 7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure (Beispiel 8A), 700 mg (3.52 mmol) (*R*)-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 1604 mg (4.22 mmol) HATU, 1635.7 mg (12.66 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 7.0 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem 1:1-Gemisch aus 4 M Chlorwasserstoff in Dioxan und 1 N Salzsäure gelöst, anschließend eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 1087 mg (77% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.01 (br. s, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.80-3.10 (m, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.78 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): m/z = 365 (M+H)⁺ (freie Base).

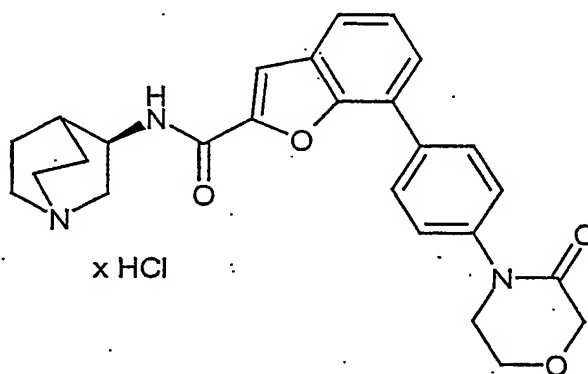
Ausführungsbeispiele:

Allgemeine Arbeitsvorschrift D:

1.5 eq. Bis(pinacolato)dibor, 3.25 eq. trockenes Kaliumacetat, 1.3 eq. des substituierten Halogenaromaten oder des substituierten Aryltrifluormethansulfonats werden in DMF (ca. 1 mL/mmol Halogenaromat bzw. Aryltrifluormethansulfonat) gelöst. Es wird für 15 Minuten Argon durch das Reaktionsgemisch geleitet, anschließend mit 0.05 eq. PdCl₂(dppf) versetzt und für 2 h auf 90°C erhitzt. Anschließend werden 1.0 eq. des entsprechenden Brom-substituierten *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-benzothiophen-2-carboxamids oder *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-benzofuran-2-carboxamids, 5 eq. wässrige 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 0.05 eq. PdCl₂(dppf) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6-12 h auf 90°C erhitzt. Die Aufreinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das erhaltene Produkt (freie Base) wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt.

Beispiel 1

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 205.4 mg (0.70 mmol) 4-(4-Bromphenyl)-3-morpholinon (Beispiel 2A), 204.4 mg (0.81 mmol) Bis(pinacolato)-dibor, 171.2 mg (1.74 mmol) Kaliumacetat, 19.6 mg (0.03 mmol) PdCl₂(dppf), 207 mg (0.54 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 5A), 1.34 mL wässrige 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 19.6 mg (0.03 mmol) PdCl₂(dppf) in 2 mL DMF umgesetzt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum werden 233 mg (85% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

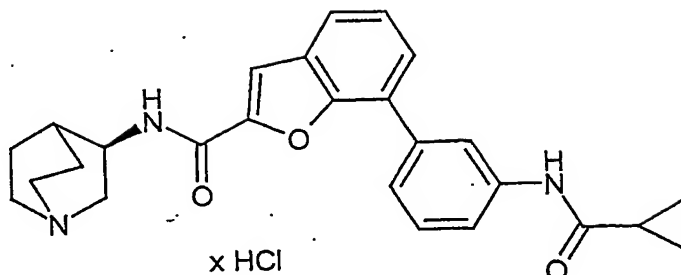
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.32 (br. s, 1H), 9.07 (d, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.80 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.21 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.74 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.5 min.

MS (ESIpos): m/z = 446 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 2

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]phenyl}-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



75 mg (0.21 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 6A), 28 μ L (0.31 mmol) Cyclopropylcarbon-säurechlorid und 87 μ L (0.62 mmol) Triethylamin werden in 2 mL THF über Nacht bei RT gerührt. Nach Versetzen mit Wasser wird das Lösungsmittel unter reduzier-tem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und Trocknen im Hochvakuum werden 55 mg (57% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

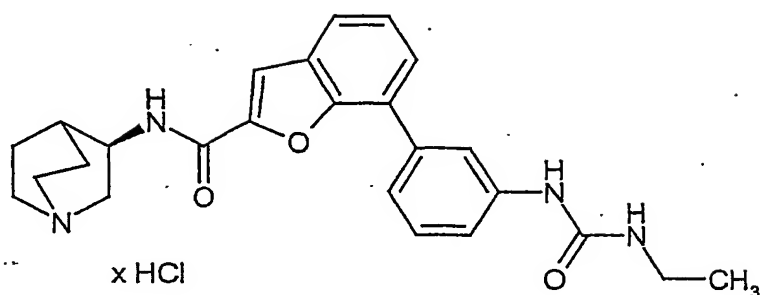
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.53 (s, 1H), 10.08 (br. s, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.50-3.15 (m, 5H), 2.27 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 0.88-0.77 (m, 4H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.07 min.

MS (ESIpos): m/z = 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (freie Base).

Beispiel 3

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-[(ethylamino)carbonyl]amino)phenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



63 mg (0.18 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 6A), 50 mg (0.70 mmol) Ethylisocyanat und 0.12 mL (0.88 mmol) Triethylamin werden in 3 mL THF/DMF (1:1 v/v) über Nacht auf 40°C erhitzt. Es werden weitere 50 mg (0.70 mmol) Ethylisocyanat und eine katalytische Menge DMAP zugegeben und über Nacht auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 15 mg (18% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

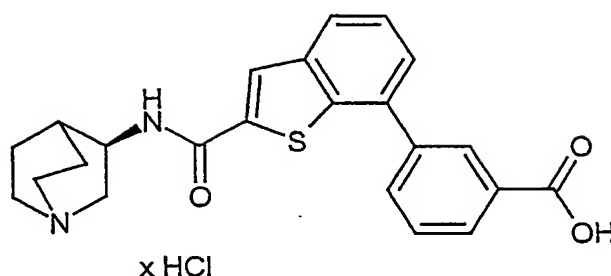
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.80 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.20 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.60-3.15 (m, 5H), 3.10 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2 H), 1.80-1.63 (m, 1H), 1.05 (t, 3 H).

HPLC (Methode 1): *R*_t = 4.01 min.

MS (ESIpos): *m/z* = 433 (*M*+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 4

3-(2-{[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1-benzothien-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid



200 mg (0.50 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 9A) und 82.6 mg (0.50 mmol) 3-Carboxy-phenylboronsäure werden in 1.5 mL DMF vorgelegt. Nach Zugabe von 0.78 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 20.3 mg (0.02 mmol) PdCl₂(dppf) wird auf 60°C erhitzt. Nach 18 h werden weitere 20.3 mg (0.02 mmol) PdCl₂(dppf) zugegeben und für weitere 18 h auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt, mit einer 3:1-Mischung (v/v) aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 103 mg (45% d.Th.) der Titelverbindung.

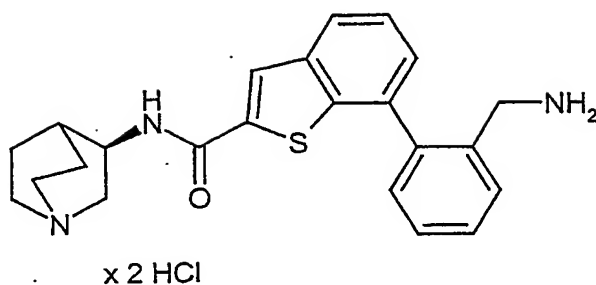
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.28 (br. s, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.08-7.95 (m, 3H), 7.71 (dd, 1H), 7.60 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.85-3.12 (m, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.9 min.

MS (ESIpos): m/z = 407 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 5

7-[2-(Aminomethyl)phenyl]-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



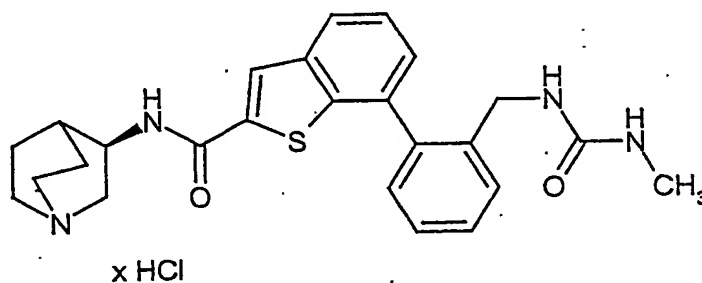
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 534.2 mg (1.87 mmol) tert.-Butyl-2-brombenzylcarbamate, 474.1 mg (1.87 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 397.0 mg (4.04 mmol) Kaliumacetat, 45.5 mg (0.06 mmol) PdCl₂(dppf), 500 mg (1.24 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 9A), 3.11 mL wässrige 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 45.5 mg (0.06 mmol) PdCl₂(dppf) in 6.0 mL DMF umgesetzt. Im Anschluss an die Reinigung mittels präparativer HPLC werden die vereinigten Produktfraktionen eingengt, in Methanol aufgenommen, mit 1 N Salzsäure versetzt und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen und Trocknen im Hochvakuum werden 121 mg (20% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.6 min.

MS (ESIpos): m/z = 392 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 6

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-({[(methylamino)carbonyl]amino}-methyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Suspension von 85 mg (0.18 mmol) 7-[2-(Aminomethyl)phenyl]-*N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 5) in 1 mL einer 5:1-Mischung (v/v) aus THF und DMF werden 51.0 μ L (0.37 mmol) Triethylamin und 43.5 μ L (0.73 mmol) Methylisocyanat gegeben. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, mit einer 5:1-Mischung (v/v) aus Methanol und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 65.5 mg (74% d.Th.) der Titelverbindung.

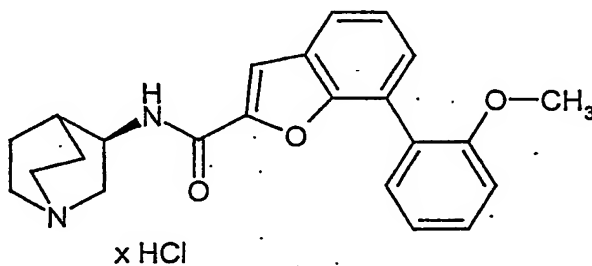
¹H-NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄): δ = 8.18 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.58-7.44 (m, 3H), 7.43-7.29 (m, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.41-3.27 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.94 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.8 min.

LC-MS (Methode 4): R_t = 2.5 min, m/z = 448 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 7

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(methoxy)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 150 mg (0.43 mmol) *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 5A), 31 mg (0.04 mmol) PdCl₂(dppf) in 2 mL DMF werden 98 mg (0.64 mmol) 2-(Methoxy)phenylboronsäure und 1.29 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Die weitere Reinigung erfolgt durch

präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus wenig Isopropanol umkristallisiert. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 100 mg (62% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

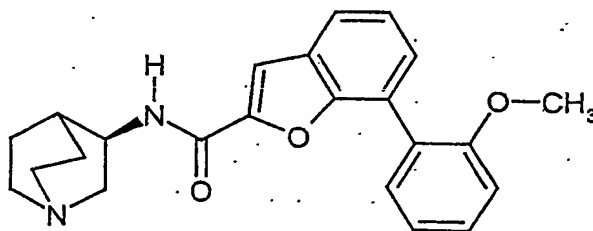
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.08 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.53-7.33 (m, 3H), 7.25-7.00 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.48-3.30 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.16 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 8

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(methoxy)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



600 mg (1.45 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(methoxy)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 7) werden in 15 mL Essigsäure-ethylester gelöst und dreimal mit 1 N Natronlauge extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend eingeeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 534 mg (97.6% d.Th.) der Titelverbindung.

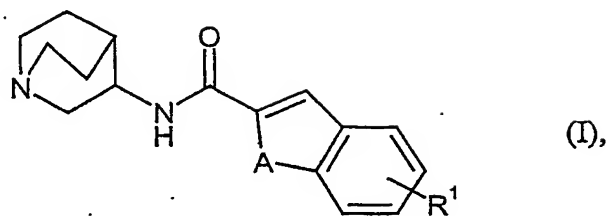
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.34 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50-7.30 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.69 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.32 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 (M+H)⁺.

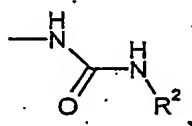
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 C₁-C₆-Alkoxy, Aminomethylen, Hydroxycarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-carbonylamino, eine Gruppe der Formel



wobei

R^2 C₁-C₆-Alkyl,

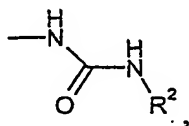
oder

5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist,

bedeuten, sowie deren Solvate, Salze oder Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, der Formel (I), in welcher

R¹ C₁-C₄-Alkoxy, Aminomethylen, Hydroxycarbonyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-carbonylamino, eine Gruppe der Formel



5

wobei

R² C₁-C₄-Alkyl,

10

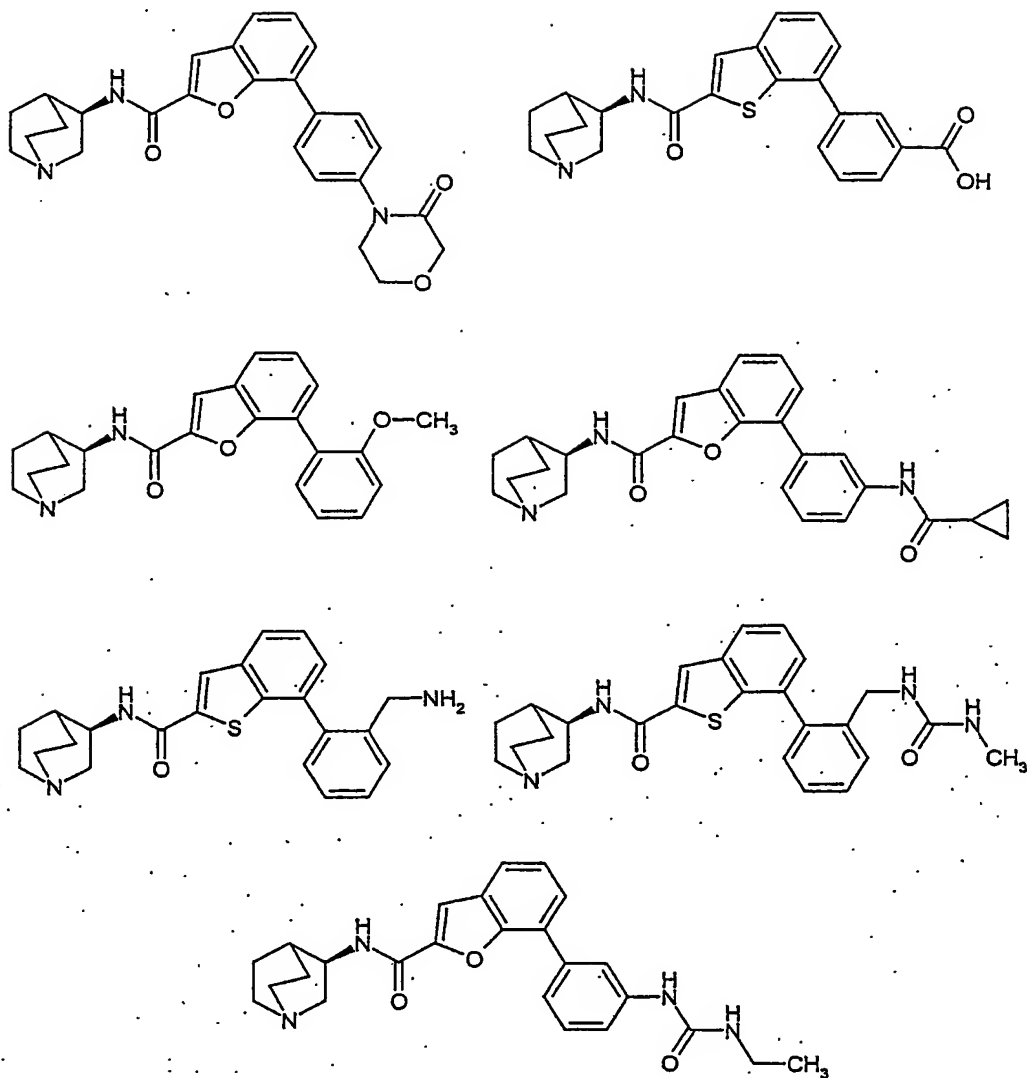
oder

5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist,

15

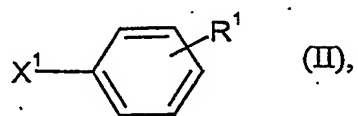
bedeuten, sowie deren Solvate, Salze oder Solvate der Salze.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, der Formeln

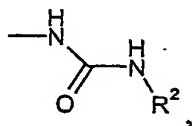


sowie die Salze, Solvate und Solvate der Salze dieser Verbindungen.

- 5 4. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wonach man Verbindungen der Formel



R^1 C_1 - C_6 -Alkoxy, Aminomethylen, Hydroxycarbonyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl-carbonylamino, eine Gruppe der Formel



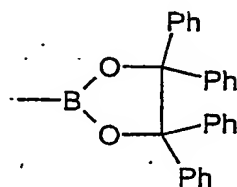
wobei

R^2 C_1 - C_6 -Alkyl,

oder

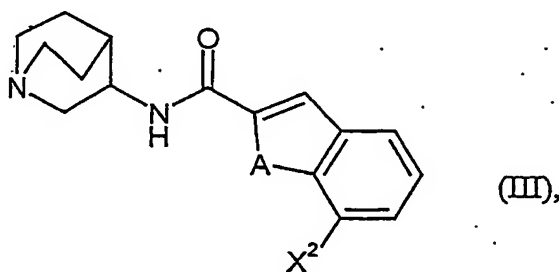
5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist,

X^1 für $-B(OH)_2$ oder



steht,

mit einer Verbindung der Formel



in welcher

A für Sauerstoff oder Schwefel steht,

X² für Triflat oder Halogen, bevorzugt Chlor, Brom oder Iod, steht,

5 und die resultierenden Verbindungen (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

10 5. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

15 6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nicht-giftigen Träger oder Exzipienten.

7. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Mittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

20 8. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

25 9. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

2-Heteroarylcarbonsäureamide

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue 2-Heteroarylcarbonsäureamide und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.